

THESIS

MUNICH

1966

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Kiese

Strontium als elektromechanisches Kopplungsglied
am Herzmuskel des Meerschweinchens

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
DIETMAR HARTMANN
aus Brannenburg-Degerndorf/Inn

München 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154016_0190

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Kiese

Strontium als elektromechanisches Kopplungsglied am Herzmuskel des Meerschweinchens

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
DIETMAR HARTMANN
aus Brannenburg-Degerndorf/Inn

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. REITER

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. KIESE

Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1966

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen
Institut der Universität München unter Anleitung
von Herrn Prof. Dr. Melchior Reiter in der Zeit von
Juli 1962 bis Januar 1966 ausgeführt.

Herrn Professor Reiter möchte ich für alle Förderung,
für sein reges Interesse am Fortgang der Arbeit und
für seine tatkräftige Hilfe von Herzen danken.

Strontium als elektromechanisches Kopplungsglied
am Herzmuskel des Meerschweinchens

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Einleitung	Seite 4
Methoden	5
Ergebnisse	7

Kapitel I: Die Wirkung von Strontium- ionen auf Kontraktionskraft, mechan. Anstiegszeit sowie Anstiegssteilheit	7
a) bei 35° C	7
b) bei 25° C	14

Kapitel II: Die Wirkung von Strontium- ionen auf die Aktionspoten- tialdauer bei 35° C + 25° C	20
--	----

Diskussion	25
Zusammenfassung	31
Literatur	33

E i n l e i t u n g

Über die Wirkung von Strontiumionen auf die Funktion des Herzens sind bisher relativ wenige Untersuchungen durchgeführt worden. Sie geben einander widersprechende Antworten auf die Frage, ob Strontium Calcium in seiner spezifischen Rolle für den Kontraktionsablauf ersetzen kann. RINGER und SAINSBURY (1883) haben sie nach Versuchen an Froschherzen und GARB (1951) nach solchen an Katzenpapillarmuskeln bejaht, während CORABOEUF und Mitarbeiter (1961) in Untersuchungen an isolierten Ratten- und Meerschweinchenherzen zu der Überzeugung gelangten, daß Strontiumionen zwar die Kontraktion des Herzmuskels beeinflussen, indem sie die Systole verlängern, daß sie aber Calciumionen in ihrer spezifischen Funktion am kontraktilen Apparat des Herzmuskels nicht ersetzen können.

In der Hoffnung, diese Frage zu klären, wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von Strontium auf die isometrische Spannungsentwicklung des isolierten Papillarmuskels des Meerschweinchens sowohl bei Calciumfreiheit des Inkubationsmediums als auch bei Anwesenheit von Calciumionen in verschiedenen Konzentrationen analysiert. Bei einem Teil der Versuche wurde gleichzeitig mit der isometrischen Spannungskurve das Aktionspotential registriert. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit den bekannten Wirkungen von Calcium auf Erregungsvorgang und Spannungsverlauf verglichen, in der Erwartung, daß die Wirkungsunterschiede zwischen beiden Erdalkalitionen die spezifische Funktion der Calciumionen beim normalen Kontraktionsablauf des Herzmuskels klarer hervortreten lassen.

Methoden

Die Versuche wurden an Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel von Meerschweinchen durchgeführt. Das Gewicht der verwendeten Tiere lag zwischen 300 und 350 Gramm. Die Muskeln hatten einen Durchmesser von weniger als einem Millimeter und eine Länge von ca. 4 mm. Sie wurden mit Rechteckimpulsen von 1msec Dauer gereizt. Die Reizfrequenz betrug im allgemeinen 1/sec, bei niedriger Temperatur (25°) mußte teilweise eine geringere Frequenz gewählt werden. Die Spannung des Reizimpulses wurde knapp oberhalb der Reizschwelle eingestellt, im allgemeinen zwischen 1 und 5 Volt. Als Suspensionsmedium wurde eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (statt 143.3 mM Na^{+} 140) verwendet. Wurde statt mit 140 mM Na^{+} mit 70 mM Na^{+} gearbeitet, wurde der osmotische Druck durch Zugabe von Saccharose konstant gehalten. Die Calcium- und Strontiumkonzentrationen wurden ohne osmotischen Ausgleich variiert. Das Muskelbad hatte ein Volumen von 47 ml und wurde mit einem Gasgemisch von 95 % O_2 und 5 % CO_2 durchströmt. Die Temperatur des Muskelbades betrug 35 bzw. 25° C, sie wurde durch einen Thermostaten konstant gehalten.

Die Muskeln wurden zwischen einem Elektrodenhaken an einem Myocardrest und einer Drahtklemme an den Sehnenfäden eingespannt. Sie erhielten eine Vorspannung von 400 mg, da sie sich hierbei optimal kontrahierten. Es wurden nur solche Muskeln verwendet, die eine Kontraktionskraft von mindestens 300 mg erreichten. Jeder Versuch begann mit einer Inkubation der Muskeln in einer Lösung mit 140 mM Na^{+} und 3.2 mM Ca^{++} ; die Lösung wurde gewechselt, wenn die Kontraktion ein Maximum erreicht hatte. (nach ca. 1 Std.).

Die mechanischen Spannungskurven wurden mit Hilfe einer Blattfeder als isometrischem Hebel optisch mittels eines Kymographen registriert. Aus den Kontraktionskurven wurde entnommen:

1. die Kontraktionskraft F (in Gramm) durch Messung des Abstands des Kontraktionsgipfels von der Kurvenbasis;
2. die Anstiegszeit t (in msec), gemessen in 10 % Steighöhe der Kontraktionskurve;
3. die mittlere Anstiegssteilheit S , bestimmt durch $\frac{F}{t}$ (in g/sec), wobei F entsprechend dem Maß von t um 10 % verringert ist.

Für die intracelluläre Ableitung der Aktionspotentiale wurden Mikroelektroden nach LING und GERARD verwendet. Die Glaskapillaren wurden mechanisch mit Hilfe eines Mikropipetten-Pullers gezogen und mit 3-molarer KCl-Lösung gefüllt. Es wurden nur Elektroden mit einem Widerstand von 10-30 Megohm verwendet. Für die Potentialableitung wurden die Elektroden mit einer Kathodenfolgeröhre verbunden. Das Einstechen der Elektroden erfolgte unter Beobachtung durch ein binokulares Mikroskop. Die Ableitung erfolgte auf ein Zweistrahl-Oscilloskop (Tektronix 502). Die gleichzeitig aufgenommenen isometrischen Kontraktionskurven wurden hierbei mittels einer Transducerröhre (RCA 5734) dargestellt. Die Bilder des Oscilloskops wurden fotografiert. Aus den Aktionspotentialkurven wurde die Dauer des Aktionspotential (in msec) bei 90 % Repolarisation gemessen.

E r g e b n i s s e

I. Die Wirkung von Strontiumionen auf Kontraktionskraft, mechan. Anstiegszeit sowie Anstiegssteilheit

a) bei 35° C

Im Gegensatz zur Wirkung von Strontiumionen ist die der Calciumionen auf den Kontraktionsablauf des Herzmuskels einigermaßen bekannt. Bei Erhöhung der Calciumkonzentration in der Außenlösung im Bereich zwischen 0.6 und 9.6 mM nimmt die Kontraktionskraft des Warmblüterherzens annähernd linear zu. Die Zunahme der Kraft beruht dabei auf einer Vergrößerung der Anstiegssteilheit der isometrischen Spannungskurve. Die Anstiegszeit der Spannungsentwicklung wird bei höherer Calciumkonzentration verkürzt (Abb. 1a). In einer calciumfreien Lösung kann der Herzmuskel überhaupt keine Spannung entwickeln, obwohl bei elektrischer Reizung normale Aktionspotentiale ausgelöst werden. Die Kopplung zwischen der die Kontraktion auslösenden Erregung der Membran und den kontraktilen Proteinen ist bei Abwesenheit von Calcium unterbrochen. Fügt man einer solchen (calciumfreien) Lösung Strontiumionen hinzu, so stellt man fest, daß sich der Herzmuskel wieder kontrahiert (Abb. 1b), und zwar in Abhängigkeit von der Strontiumkonzentration. Wie man in Abb. 1 erkennt, sind die erhaltenen

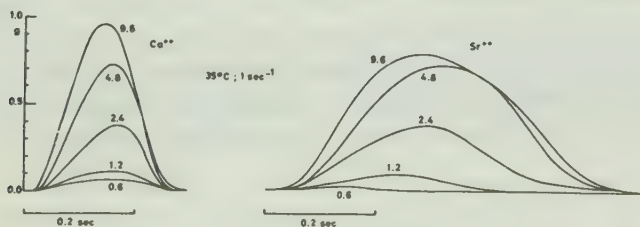


Abb. 1: Isometrische Kontraktionskurven isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35° C unter dem Einfluß steigender Calcium- (li) bzw. Strontiumkonzentrationen (re). Reizfrequenz 1/sec. Bei den Strontiumkurven befindet sich kein Calcium im Suspensionsmedium.

Spannungswerte annähernd gleich groß, unabhängig davon, ob Calcium oder Strontium verwendet wurde. Für beide Ionenarten ergibt sich als Gemeinsames, daß mit steigender Konzentration die Kontraktionskraft zunimmt, d.h. daß sowohl Calcium- als auch Strontiumionen eine positiv inotrope Wirkung auf den Warmblüterherzmuskel haben. Dies widerspricht der Ansicht von GARB, der aufgrund seiner Versuche am Papillarmuskel der Katze behauptet hatte, daß die Strontiumionen nur dann zur Wirkung kommen können, wenn daneben noch eine bestimmte, wenn auch minimale Calciumkonzentration vorhanden ist. Es bliebe natürlich zu überlegen, ob nicht zumindest intracellulär geringste Mengen Calcium, die auch bei Verwendung calciumfreier Lösungen noch vorhanden sind, für die Strontiumwirkung erforderlich sind. NAYLER und EMERY (1962) versuchten, diese Frage zu klären, indem sie das Calcium noch vollständiger aus der Lösung und aus dem Muskel entfernten durch Zugabe von SEDTA (sodium ethylen-diamin-tetra-acetat) als Chelatbildner. Auch sie konnten beobachten, daß sich der Muskel nach Gabe von Strontiumionen wieder kontrahiert. Insgesamt gesehen kann man deshalb wohl annehmen, daß die Rolle des Calcium bei der Kontraktion als elektromechanisches Kopplungsglied durch Strontium unabhängig von der Anwesenheit von Calcium übernommen wird.

Der Verlauf der Kontraktionskurven der Abb. 1 ist bei Strontium in charakteristischer Weise gegenüber dem bei Calcium verändert. Besonders auffallend ist eine starke Verlängerung der gesamten Kontraktionsdauer bei Strontium, und zwar ist sowohl die Anspannungszeit als auch die Erschlaffungszeit verlängert. Ein weiterer Unterschied liegt in der Anstiegssteilheit der Spannungskurven, die einen Ausdruck der inneren Verkürzungsgeschwindigkeit darstellt; bei Strontium verlaufen die Kurven wesentlich flacher, die Anstiegssteilheit ist also gegenüber Calcium vermindert.

Bei der Gegenüberstellung der Kontraktionskurven bei Strontium und Calcium erkennt man deutlich, daß unter Calcium die Erhöhung der Kontraktionskraft ausschließlich durch Zunahme der Anstiegssteilheit bei sogar verkürzter Anstiegszeit zustande kommt. Bei Strontium spielt dagegen auch die Verlängerung der Anstiegszeit neben einer im Vergleich zur Calciumwirkung geringeren Zunahme der Anstiegssteilheit eine wesentliche Rolle.

Wenn man die Mittelwerte mehrerer Versuche bei Calcium und Strontium gegenüberstellt, ergibt sich bei der Kontraktionskraft (Abb. 2) kein Unterschied der Dosiswirkungskurve unter Strontiumionen zu der unter Calciumionen. Mit Ausnahme des höchsten Wertes (9.6 mM Sr^{++} bzw. Ca^{++}) ist jeder einzelne Strontiumwert nahezu identisch mit dem entsprechenden Cal-

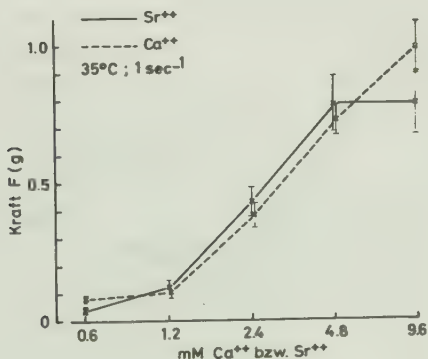


Abb. 2: Kontraktionskraft isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35° C in Abhängigkeit von der Strontium- bzw. Calciumkonzentration. Reizfrequenz 1/sec. Mittelwerte (+ standard error) aus 11 (Calcium) bzw. 18 Muskeln (Strontium).

ciumwert. Bei Berücksichtigung der Streuwerte ist aber auch der Unterschied bei 9.6 mM nicht als signifikant anzusehen.

Abb. 3a zeigt, daß die Anstiegszeit mit steigender Calciumkonzentration etwas verkürzt wird, während sie bei Strontium bis zu einer Konzentration von 2.4 mM sehr stark verlängert wird und dann bis 9.6 mM wieder abnimmt. Die Anstiegszeit

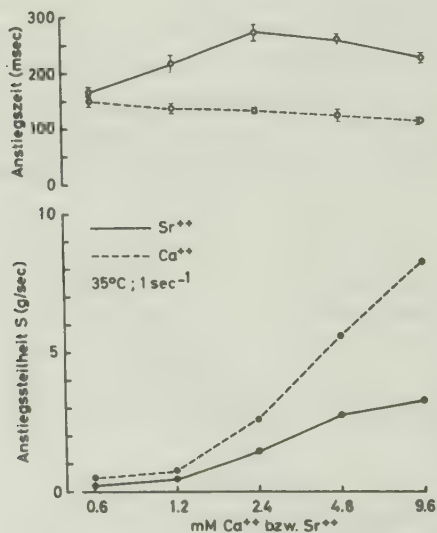


Abb. 3a + b: Anstiegszeit (oben) und Anstiegssteilheit (unten) isolierter Papillarmuskeln des Meer-schweinchens bei 35° C in Abhängigkeit von der Strontium- bzw. Calciumkonzentration. Reizfrequenz 1/sec. Mittelwerte ($\pm$ standard error) der gleichen Versuche wie in Abb. 2.

ist aber unter Strontium bei jeder Konzentration länger als unter der entsprechenden Calciumkonzentration; sie ist z.B. bei der Konzentration 2.4 mM mit Strontium genau

doppelt so lang wie mit Calcium. Der starken Verlängerung der Anstiegszeit entspricht eine geringere Zunahme der Anstiegssteilheit. Aus den Beziehungen zwischen den Konzentrationen von Calcium bzw. Strontium und der Anstiegssteilheit in Abb. 3b geht hervor, daß die Spannungsentwicklung unter Strontium im Mittel nur mit der halben Geschwindigkeit erfolgt wie bei der entsprechenden Calciumkonzentration. Die geringere Anstiegssteilheit bei Strontium wird in ihrer Auswirkung auf die Entwicklung der Kraft durch die Verlängerung der Anstiegszeit kompensiert, so daß der Muskel unter der Einwirkung von Strontium die gleiche Gipfelspannung entwickelt wie bei Calcium (Abb. 1).

In einigen orientierenden Versuchen wurde die Wirkung des Strontiums bei gleichzeitiger Anwesenheit von Calcium untersucht. Bei jeweils einer konstanten Calciumkonzentration von 0.0 mM bis zu 9.6 mM wurde die Dosiswirkungskurve von Strontium bestimmt. Die Ergebnisse zeigen die Abb. 4 - 6. Bei einer Calciumkonzentration von 9.6 mM bewirken steigende Strontiumkonzentrationen von 0.6 bis 9.6 mM keine Veränderungen im Verlauf von Kontraktionskraft, mechan. Anstiegszeit oder Anstiegssteilheit. Bei der Calciumkonzentration von 9.6 mM ist die Calciumwirkung auf Anstiegssteilheit und Kontraktionskraft durch Strontiumionen also nicht mehr zu steigern. Die Tatsache, daß auch die mechan. Anstiegszeit hier durch Strontium nicht verlängert wird (Abb. 5), läßt vermuten, daß Strontium bei der hohen äußeren Calciumkonzentration während der Erregung nicht in die Zelle eindringt. Je geringer jedoch die Calciumkonzentration ist, umso deutlicher tritt die Strontiumwirkung in Erscheinung. Bei geringeren Calciumkonzentrationen besteht also eine additive Wirkung der beiden Ionenarten. Selbst bei einer Calciumkonzentration von 2.4 mM steigert die Zugabe von Strontiumionen die Anstiegssteilheit und Kontraktionskraft dosisabhängig. Auch die Anstiegszeit ist gegenüber den Werten von 9.6 mM Ca^{++} verlängert.

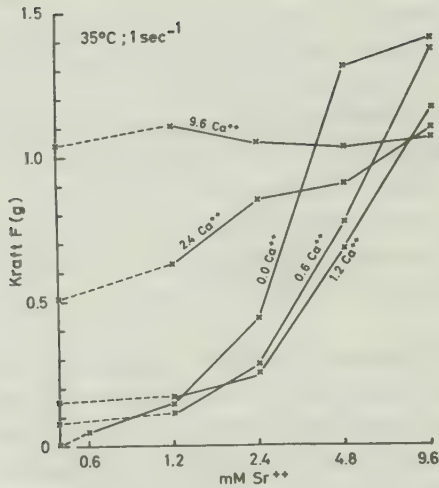


Abb. 4: Kontraktionskraft isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35°C in Abhängigkeit von der Strontiumkonzentration unter dem Einfluß konstanter Calciumkonzentrationen von 0.0 bis 9.6 mM. Reizfrequenz 1/sec. Die Punkte auf der Ordinate geben den jeweiligen Ausgangswert ohne Strontium an.

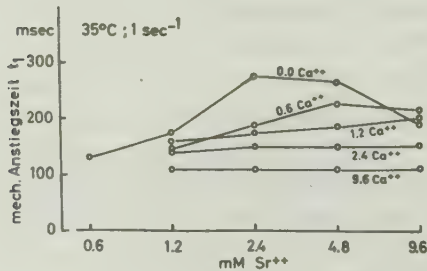


Abb. 5: Mech. Anstiegszeit isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35°C in Abhängigkeit von der Strontiumkonzentration bei verschiedenen Calciumkonzentrationen. Gleiche Versuche wie in Abb. 4.

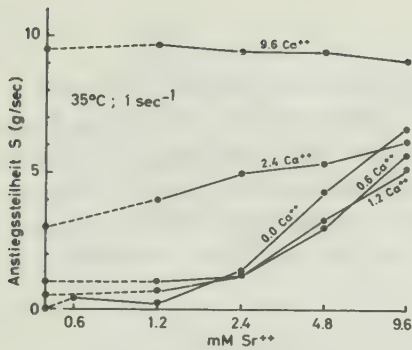


Abb. 6: Anstiegssteilheit isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35°C in Abhängigkeit von der Strontiumkonzentration bei verschiedenen Calciumkonzentrationen. Gleiche Versuche wie in Abb. 4.

b) bei 25° C

Senkt man die Temperatur der Inkubationslösung auf 25° C, so wird, wie Abb. 7 erkennenläßt, die durch Strontium bei 35° C schon verlängerte Muskelaktion noch weiter in die Länge gezogen, daß bei einer Reizfrequenz von 1/sec der nächste Reiz bereits wieder gesetzt wird, bevor der Muskel völlig erschlafft ist, so daß es bei höheren Strontiumkon-

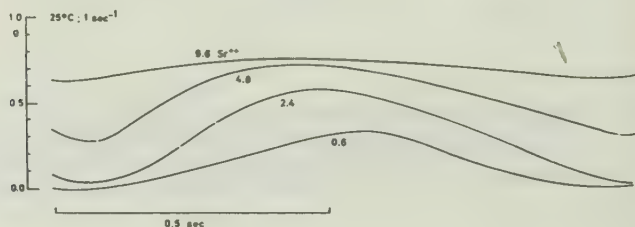


Abb. 7: Der Einfluß steigender Strontiumkonzentrationen auf die isometrischen Kontraktionskurven isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25° C. Reizfrequenz 1/sec. Calciumfreie Krebs-Henseleit-Lösung.

zentrationen zu Kontraktionsrückständen und schließlich zur Kontraktur kommt. Diese bildet sich relativ rasch zurück, wenn der Muskel nicht mehr gereizt wird (Abb. 8). Bei 9.6 mM beobachtet man dabei eine Nachkontraktion, die jedoch wesentlich geringer ist, als sie von entsprechenden Calciumversuchen bekannt ist (REITER 1962).

Um bei diesen erniedrigten Temperaturen auch bei den höheren Strontiumkonzentrationen eine vollständige Muskeler-schlaffung zu erhalten, mußte die Reizfrequenz bis mindestens 0.3/sec gesenkt werden. Als optimal bezüglich einer

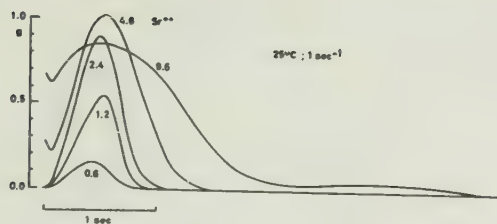


Abb. 8: Rückbildung der Kontraktur nach Abschalten der elektrischen Reizung bei isolierten Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25° C. Der Muskel war vorher mit der Reizfrequenz 1/sec erregt worden. Letzter Reiz links im Bild. Sonstige Bedingungen wie bei Versuch der Abb.7.

vollständigen Erschlaffung erwies sich eine Reizfrequenz von 0.25/sec. Um eine Vergleichsmöglichkeit zur Calciumwirkung unter denselben Bedingungen zu haben, wurden auch Versuche mit Calcium bei dieser Frequenz durchgeführt, denn die Spannungsentwicklung ist bekanntlich auch von der Frequenz abhängig. Bei einem Vergleich der isometrischen Spannungskurven einzelner Versuche mit Calcium bzw. Strontium bei einer Reizfrequenz von 0.25/sec (Abb. 9) fällt auf, daß neben der schon von den Versuchen mit 35° C her bekannten längeren Anstiegszeit bei Strontium hier auch die Kontraktionskraft bei den vergleichbaren Konzentrationen unter Strontium größer ist. Eine genauere quantitative Aussage erhält man wiederum, wenn man die Mittelwertskurven aus mehreren Versuchen vergleicht. Abb. 10 zeigt, daß zwischen den jeweiligen Anstiegszeiten ein Unterschied besteht, der in etwa dem bei 35° C entspricht, d.h. die Anstiegszeit ist bei den höheren Strontiumkonzentrationen

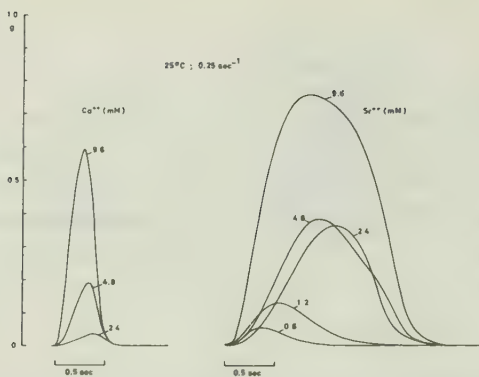


Abb. 9: Isometrische Kontraktionskurven isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25° C unter dem Einfluß steigender Calcium- (li) bzw. Strontiumkonzentrationen (re). Reizfrequenz 0.25/sec.

etwa doppelt so lang wie bei Calcium. Die Anstiegszeit nimmt bei Calcium oberhalb 2.4 mM ab, unter der Strontiumwirkung wird sie bis 4.8 mM Sr^{++} verlängert (im Durchschnitt bis zu fast 900 msec). Die Anstiegssteilheit ist, wie aus Abb. 11 hervorgeht, sowohl bei Calcium als auch bei Strontium sehr niedrig. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei 35° C und der Kontraktionsfrequenz 1/sec ist sie aber bei beiden Ionenarten bis zu der Konzentration 4.8 mM Ca^{++} bzw. Sr^{++} nahezu identisch. Auf Grund der starken Verlängerung der Anstiegszeit bei gleich geringer Anstiegssteilheit ergibt sich eine erhöhte Gesamtspannung bei Strontium gegenüber vergleichbaren Konzentrationen bei Calcium (Abb. 9 + 12).

Um zu untersuchen, ob die Anstiegszeiten unter Strontium bei 25° C bei einer weiteren Verringerung der Reizfrequenz unter 0.25/sec noch stärker verlängert werden, wurden auch Versuche mit einer Reizfrequenz von 0.1/sec durchgeführt.

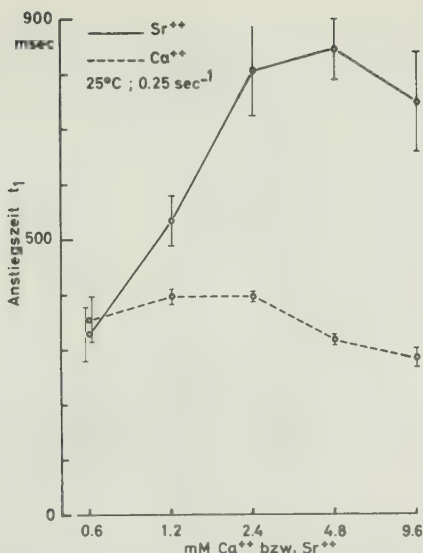


Abb. 10: Anstiegszeit isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25°C in Abhängigkeit von der Calcium- bzw. Strontiumkonzentration. Reizfrequenz $0.25/\text{sec}$. Mittelwerte ($\pm$ standard error) aus 4 (Calcium) bzw. 3 Muskeln (Strontium).

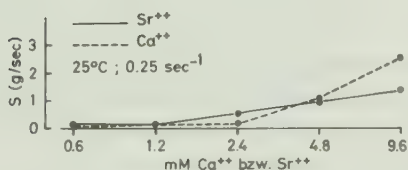


Abb. 11: Anstiegssteilheit isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25°C in Abhängigkeit von der Calcium- bzw. Strontiumkonzentration. Mittelwerte der gleichen Versuche wie in Abb. 10.

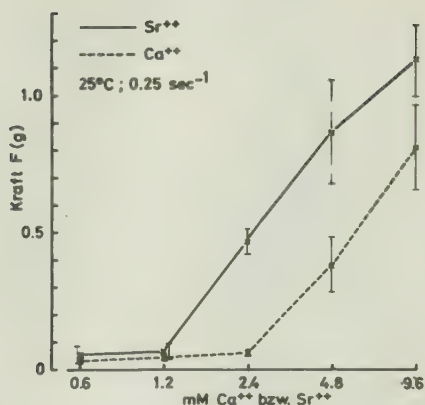


Abb. 12: Kontraktionskraft isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens in Abhängigkeit von der Calcium- bzw. Strontiumkonzentration. Reizfrequenz 0.25/sec. Mittelwerte der gleichen Versuche wie in Abb. 10.

Dabei wurde eine Natriumkonzentration von 70 mM gewählt unter der Annahme, daß dadurch (ähnlich wie bei den Verhältnissen mit Calcium, LÜTTGAU und NIEDERGERKE, 1958) die relative Strontiumkonzentration erhöht wird. Das fehlende Natrium wurde zum osmotischen Ausgleich durch Saccharose ersetzt. Orientierende Versuche mit 70 mM Na⁺ und der Reizfrequenz 1/sec hatten ergeben, daß es bei höheren Strontiumkonzentrationen wie mit 140 mM Na⁺ bei 25° C zu einer Kontraktur kommt. Der Verlauf der einzelnen Kontraktionskurven bei 0.1/sec war ähnlich dem bei 0.25/sec (Abb. 9), nur im Ganzen sehr viel breiter. Die folgende Tabelle zeigt (für zwei Muskeln), daß dabei Anstiegszeiten bis zu fast 2 sec auftraten. Auf Grund dieser langen Anstiegszeiten, die mit der für Strontium üblichen, niedrigen Anstiegssteilheit erreicht wurden, resultierten enorme

Gipfelspannungen. Bei den höheren Strontiumkonzentrationen wurden Kontraktionskräfte von über 2 g beobachtet.

Sr ⁺⁺ mM	Anstiegszeit	
	msec	
0.15	546	528
0.3	525	442
0.6	667	442
1.2	1165	1178
2.4	1534	1836
4.8	1485	1836
9.6	1342	1585

Tab. 1: Anstiegszeiten (in msec) zweier isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 25° C in Abhängigkeit von der Strontiumkonzentration. Natriumkonzentration: 70 mM. Reizfrequenz 0.1/sec.

II. Die Wirkung von Strontiumionen auf die Aktionspotentialdauer

Da Strontium die mechan. Anstiegszeit gegenüber Calcium verlängert, erhebt sich die Frage, ob dem auch eine Verlängerung der Erregungsdauer entspricht oder ob die Anstiegszeit durch Strontium unabhängig vom Erregungsablauf beeinflußt wird. Abb. 13 zeigt das Mechanogramm eines

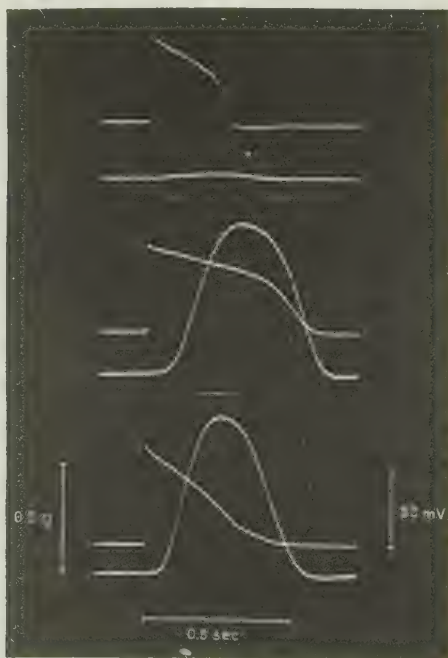


Abb. 13: Aktionspotential und Mechanogramm unter dem Einfluß von Strontium bei 35° C. Strontiumkonzentrationen (von oben nach unten): 1.2, 4.8 und 9.6 mM. Isolierter Papillarmuskel des Meerschweinchens in calciumfreier Krebs-Henseleit-Lösung. Reizfrequenz 1/sec. Gleiche Zeitablenkung bei allen Konzentrationen.

Muskels mit dem zugehörigen Aktionspotential bei 35°C mit 1.2, 4.8 und 9.6 mM Sr^{++} . Man sieht, daß sich die mechan. Anstiegszeit und die Dauer des Aktionspotentials gleichsinnig verändern. Dabei ist der Kontraktionsgipfel jeweils vor dem Ende der Repolarisationszeit erreicht. Einen Vergleich der unter der Strontiumeinwirkung erhaltenen Mittelwerte mehrerer Versuche mit denen bei Calcium zeigt Abb. 14.

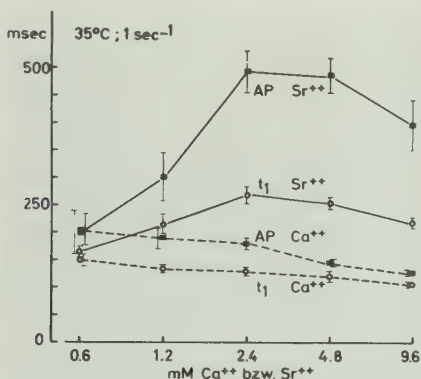


Abb. 14: Mechan. Anstiegszeit und Aktionspotentialdauer isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchens bei 35°C in Abhängigkeit von der Calcium- bzw. Strontiumkonzentration. Reizfrequenz $1/\text{sec}$. Mittelwerte ($\pm$ standard error) aus 11 (Ca^{++} -Anstiegszeit), 18 (Sr^{++} -Anstiegszeit), 4 (Ca^{++} -AP-dauer) und 7 (Sr^{++} -AP-dauer) Muskeln.

Steigende Calciumkonzentrationen verkürzen die Dauer des Aktionspotentials und der mechan. Anstiegszeit. Mit Strontium sind Aktionspotentialdauer und Anstiegszeit gegenüber Calcium erheblich verlängert, und zwar nehmen beide bis 4.8 mM Sr^{++} zu, die weitere Erhöhung der Strontiumkonzentration bewirkt eine Abnahme beider Größen parallel der Abnahme unter Calcium.

Auffallend ist, daß die Aktionspotentialdauer durch höhere Strontiumkonzentrationen relativ stärker verlängert wird als die Anstiegszeit. Die Aktionspotentialdauer ist bei 2.4 und 4.8 mM Sr^{++} etwa doppelt so lang wie die Anstiegszeit. Demgegenüber sind die zeitlichen Unterschiede bei Calcium gering.

Bei 25°C sind die Verhältnisse ähnlich, wie aus der Abb. 15 hervorgeht. Allerdings ist die mechan. Anstiegszeit bei 0.6 mM Sr^{++} im Mittel länger als das Aktionspotential, bei

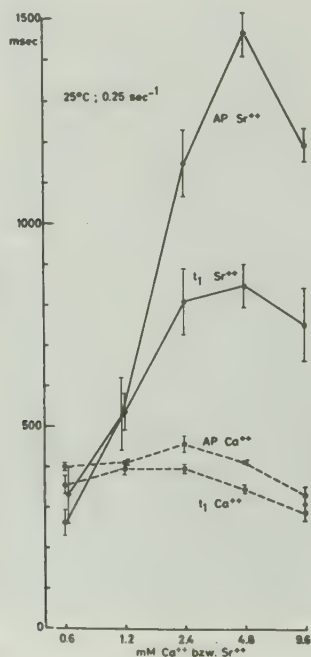


Abb. 15: Mechan. Anstiegszeit und Aktionspotentialdauer bei 25°C in Abhängigkeit von der Calcium- bzw. Strontiumkonzentration bei isolierten Papillarmuskeln des Meerschweinchens. Strontiumversuche in calciumfreier Krebs-Henseleit-Lösung. Reizfrequenz 0.25/sec. Mittelwerte ($\pm$ standard error) aus 4 (Calcium) bzw. 3 (Strontium) Muskeln.

1.2 mM Sr^{++} sind beide Mittelwerte gleich lang, während bei höheren Strontiumkonzentrationen die Verlängerung der Aktionspotentialdauer wesentlich stärker ist als die der Anstiegszeit. Die Aktionspotentialdauer bei 4.8 mM Sr^{++} ist -wie bei 35° C- fast doppelt so lang wie die Anstiegszeit.

Aus den Originalkurven bei 25° C mit 0.6, 2.4 und 9.6 mM Sr^{++} in Abb. 16 geht hervor, daß die Latenzzeit der Kontraktion bei 0.6 und 2.4 mM Sr^{++} gegenüber der höheren Tem-

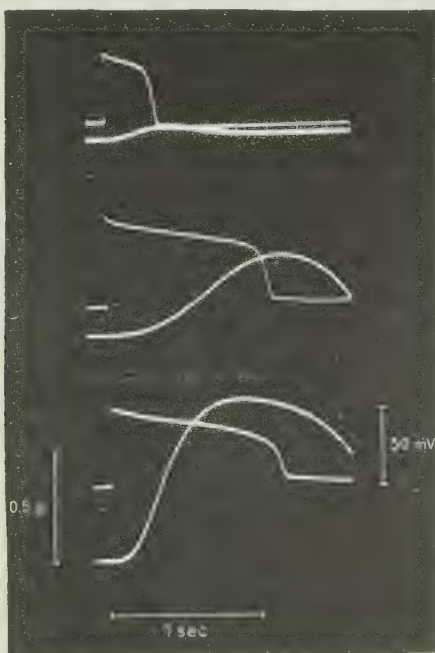


Abb. 16: Aktionspotential und Mechanogramm unter dem Einfluß von Strontium bei 25° C. Strontiumkonzentrationen (von oben nach unten): 0.6, 2.4 und 9.6 mM. Isolierter Papillarmuskel des Meerschweinchens in calciumfreier Krebs-Henseleit-Lösung. Reizfrequenz 0.25/sec. Gleiche Ablenkung bei allen Konzentrationen

peratur stark verlängert ist. Die Kontraktion bei 2.4 mM Sr^{++} beginnt erst ca. 100 msec nach der Depolarisation, das Maximum der Anstiegssteilheit wird erst zu einem relativ späten Zeitpunkt im Verlauf der Spannungskurve erreicht. Der Kontraktionsgipfel liegt hier nach erfolgter Repolarisation.

Beide Versuchsreihen ergeben, daß eine strenge zeitliche Korrelation zwischen Aktionspotentialdauer und mechan. Anstiegszeit unter der Strontiumeinwirkung nicht besteht. Es ist deshalb wohl anzunehmen, daß die Beeinflussung der Aktionspotentialdauer und der Anstiegszeit der Kontraktion durch Strontium weitgehend unabhängig voneinander erfolgen.

Eine signifikante Abnahme des Membranruhepotentials, wie sie von NAYLER und EMERY (1962) am Kaltblüterherzen nach Ersatz von Calcium durch Strontium beobachtet wurde, konnte in den vorliegenden Versuchen am Meerschweinchenpapillarmuskel nicht festgestellt werden. Die Verlängerung des Erregungsvorganges unter der Einwirkung von Strontium hatten schon GARB (1951) mittels bipolarer Ableitung vom Papillarmuskel sowie später CORABOEUF et al. (1961) durch Messung des intracellulären Aktionspotentials beobachtet.

D i s k u s s i o n

Bei der Besprechung der dargestellten Versuche mit Strontium wird man am besten von der Rolle ausgehen, welche den Calciumionen nach den derzeitigen Kenntnissen über den Mechanismus der Muskelkontraktion bei deren Ablauf zukommen. Seit den Untersuchungen von RINGER (1883) ist bekannt, daß die Kontraktionskraft des Herzmuskels von der Calciumkonzentration in der Außenlösung bestimmt wird. Da die Wirkung des Calciums durch Natrium antagonistisch beeinflusst wird (WILBRANDT und KOLLER 1948; LÜTTGAU und NIEDERGERGKE 1958), nimmt man an, daß beide Ionen um einen anionischen Rezeptor an der Membran konkurrieren. Das Konzentrationsverhältnis beider Ionen in der Außenlösung würde dann bestimmen, welche Menge Calcium durch die Membranrezeptoren gebunden ist und bei der Kontraktion zur Wirkung kommt. Dafür, daß Calcium die Kontraktion über die äußere Membran der Herzmuskelzelle beeinflusst, spricht auch, daß durch einen Wechsel der Calciumkonzentration im Außenmedium die Kontraktion sehr rasch beeinflusst wird (NIEDERGERGKE).

Man nimmt an, daß während der Depolarisation der Zelle bei der Erregung Calcium ins Zellinnere einströmt. BIANCHI und SHANES (1959) konnten am Skelettmuskel nachweisen, daß er während der Erregung vermehrt Calcium aufnimmt; WINEGRAD und SHANES (1962) und LANGER und BRADY (1963) konnten die entsprechenden Befunde auch für den Herzmuskel bestätigen. Im Inneren der Zelle aktiviert Calcium, wie man aus entsprechenden Versuchen an isolierten Faserpräparaten schließen kann, die Fibrillen-ATPase (BENDALL). Es kommt unter ATP-Spaltung zur Verkürzung des kontraktilen Proteins (NEEDHAM; BOZLER). Calcium scheint demnach der Vermittler zwischen elektrischer Erregung der Membran und der darauf

folgenden Kontraktion zu sein. Nach A. WEBER et al. hat das Calcium eine Art Kontrollfunktion über die Wechselwirkung des Myosin mit ATP; das kontraktile Protein, das gebundenes Calcium enthält, kontrahiert sich, während Erschlaffung eintritt, wenn das Calcium entfernt wird.

Man muß daher annehmen, daß es nur dann zu einer Erschlaffung des Muskels kommen kann, wenn freies Calcium aus dem Intracellulärraum beseitigt wird, und damit die Aktivierung der Fibrillen-ATPase gestoppt wird. Da die Calciumkonzentration in der Außenlösung auf jeden Fall größer ist (ca. 1.2 mM) als im Intracellulärraum (ca. 10^{-7} mM), kann es sich nicht um eine reine Diffusion handeln, sondern es ist ein aktiver Transport erforderlich. 1961 beschrieben HASSELBACH und MAKINOSE vesiculäre Partikel im Intracellulärraum, die in der Lage sind, Calcium aktiv unter Energieaufwand (ATP-Spaltung) zu akkumulieren. Ist Calcium einmal aktiv gespeichert, so ist damit dessen Konzentration an den Fibrillen stark vermindert und Erschlaffung kann einsetzen. Der genauere Mechanismus der Inaktivierung der Calciumionen ist trotz eingehenden Untersuchungen von HASSELBACH (1964), HONIG (1964), FANBURG (1964) und PODOLSKY (1964) noch nicht vollständig bekannt. Jedenfalls scheint die primäre Ursache der Erschlaffung die Beseitigung der aktivierenden Calciumionen durch Zellstrukturen, d.h. also durch einen Vorgang innerhalb der Zelle, zu sein.

Wenn Calciumionen das Kopplungsglied zwischen Erregung der Membran und Verkürzung des kontraktile Proteins darstellen, dann ist verständlich, daß sich der Herzmuskel in einer calciumfreien Lösung nicht kontrahiert. Nach Zugabe von Strontiumionen in calciumfreien Lösungen beantwortet der Herzmuskel elektrische Reize jedoch mit Kontraktionen, deren Ausmaß von der Strontiumkonzentration bestimmt ist (Abb. 1). Es ist daher anzunehmen, daß die Strontiumionen bei der Er-

regung ähnlich den Calciumionen ins Zellinnere eindringen und dort die Calciumionen in ihrer Kopplungsfunktion ersetzen können.

Allerdings sind die isometrischen Spannungskurven unter der Einwirkung von Strontium in charakteristischer Weise verändert. Die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung ist bei Strontium etwa halb so groß wie bei äquimolaren Calciumkonzentrationen (Abb. 3b). Der Verlangsamung der Spannungsentwicklung um die Hälfte steht eine Verdoppelung der Anstiegszeit gegenüber (Abb. 3a); daher ist die resultierende Gipfelspannung so groß wie bei gleichen Calciumkonzentrationen (Abb. 2).

Verwendet man Strontium neben Calciumionen, so kommt es offenbar zu einer Konkurrenz zwischen den beiden Ionen um die Rezeptoren (bzw. Durchlaßstellen) an der Zellmembran. Denn bei gleichzeitiger Anwesenheit hoher Calciumkonzentrationen bewirkt Strontium keine Verlängerung der Anstiegszeit (Abb. 5). Es ist anzunehmen, daß Strontium Calcium hierbei an der Membran nicht verdrängen und somit bei der Erregung auch nicht in das Innere der Zelle eindringen kann. Bei niederen Calciumkonzentrationen wirkt Strontium hingegen additiv, so daß zu vermuten ist, daß Calcium- und Strontiumionen zusammen die Membran passieren.

Ist Strontium einmal in das Innere der Zelle eingedrungen, so muß es dort wie Calcium die Fibrillen-ATPase aktivieren, denn sonst könnte es nicht zu einer Kontraktion kommen. Jedoch läßt die geringere Anstiegssteilheit der isometrischen Spannungskurven, die bekanntlich einen Ausdruck der Geschwindigkeit der Verkürzung des kontraktile Proteins nach Maßgabe der Aktivierung der Fibrillen-ATPase darstellt, bei äquimolaren Strontiumkonzentrationen auf eine geringere Aktivierung der Fibrillen-ATPase als durch Calcium schließen.

Es läßt sich nach den Versuchen (Abb. 3b) die quantitative Feststellung treffen, daß die Aktivität der Strontiumionen etwa nur halb so groß ist wie die der Calciumionen.

Die auffallende Verlängerung der Anstiegs- und Erschlaffungszeit (Abb. 1; Abb. 3a) deutet darauf hin, daß das Strontium länger Gelegenheit zur Aktivierung der Fibrillen-ATPase hat, d.h. es bleibt im Inneren der Zelle länger aktiv. Da es letzten Endes aber doch zu einer Erschlaffung kommt, ist anzunehmen, daß auch die Strontiumionen inaktiviert, d.h. von den "calciumspeichernden Strukturen" aufgenommen werden. Die Aufnahme der Strontiumionen scheint aber entschieden langsamer vor sich zu gehen als die der Calciumionen, denn nur so läßt sich die verlängerte Anstiegszeit hinreichend erklären.

Eine noch weitere Verlängerung der Anstiegszeit konnte durch Senkung der Temperatur der Inkubationslösung von 35°C auf 25°C bewirkt werden. Diese Verlängerung ging sogar so weit, daß es bei höheren Strontiumkonzentrationen und der Reizfrequenz 1/sec zu einer Kontraktur kam. Als Ursache dieser starken Verlängerung der Anstiegszeit muß man eine weitere Verminderung der Aktivität der Fibrillen-ATPase sowie auch eine Abnahme der Aktivität der die Erdalkalitionen speichernden Strukturen annehmen. Wenn man also bei 25°C den Muskel im Abstand von 1 sec reizt, ist bei hohen Strontiumkonzentrationen der Vorgang der Ionenspeicherung bis zum Einsetzen des nächsten Reizes noch nicht abgeschlossen, so daß eine Dauerkontraktion entsteht (Abb. 7). Trägt man dagegen der Verlangsamung der Aktivität Rechnung, indem man den Muskel in größeren Abständen reizt, z.B. alle 4 sec, so kommt es auch bei 25°C zu einer vollständigen Kontraktion mit Erschlaffung (Abb. 9).

Ein Einfluß von Calcium auf die Aktionspotentialdauer ist bekannt, und zwar führt die Erhöhung der Calciumkonzentration zu einer Verringerung der Aktionspotentialdauer und Verminderung von Calcium zu einer Verlängerung. Mit steigender Strontiumkonzentration wird das transmembranale Aktionspotential bis fast auf das Dreifache gegenüber Calcium verlängert. Die starke Verlängerung der Aktionspotentialdauer unter Strontium bis zu einer Konzentration von 2.4 mM ließe sich vielleicht durch die Annahme erklären, daß Strontium bis zu dieser Konzentration noch an der Membran haftendes Calcium verdrängt. Die bei weiterer Erhöhung der Strontiumkonzentration auftretende Verkürzung der Aktionspotentialdauer entspricht der Wirkung höherer Calciumkonzentrationen. Sie kann deshalb als eine dem Calcium ähnliche Wirkung auf die dem Aktionspotentialverlauf zugrunde liegende Leitfähigkeitsänderung der Membran betrachtet werden. Die Wirksamkeit des Strontium ist aber auch hier wesentlich geringer als die des Calcium.

Eine strenge Korrelation zwischen der Dauer des Aktionspotentials und der mechanischen Anstiegszeit ließ sich unter der Einwirkung von Strontium nicht beobachten.

Insgesamt betrachtet läßt sich feststellen, daß die Strontiumionen die Funktion der Calciumionen als elektromechanisches Kopplungsglied grundsätzlich übernehmen können. Der aus den vorliegenden Versuchsergebnissen gezogene quantitative Vergleich von Calcium und Strontium hinsichtlich der Einwirkung auf mechanische Anstiegszeit, Anstiegssteilheit, Kontraktionskraft und Aktionspotentialdauer läßt jedoch die Annahme zu, daß Strontium die verschiedenen Funktionen in der Zelle schlechter erfüllt als Calcium mit einer Wirksamkeit, die etwa halb so groß ist wie des Calciums. Die Besonderheiten von Erregungs- und Kontraktionsverlauf bei Strontium lassen auf eine geringere Spezifität der Stronti-

umionen schließen hinsichtlich: 1. des die Aktionspotentialdauer bestimmenden Einflusses auf die Membranpermeabilität (Verlängerung der Aktionspotentialdauer); 2. der Aktivierung der Fibrillen-ATPase (geringere Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung); 3. der intracellulären Inaktivierbarkeit (Verlängerung der mechanischen Anstiegszeit).

Z u s a m m e n f a s s u n g

In Versuchen an Papillarmuskeln des Meerschweinchens werden in der Außenlösung die Calciumionen durch Strontiumionen ersetzt, und die Wirkung des Strontiums auf mechanische Anstiegszeit, Gesamtdauer der Kontraktion, Anstiegssteilheit, Kontraktionskraft sowie Aktionspotentialdauer untersucht.

Im Einzelnen werden folgende Ergebnisse erhalten:

- 1) Während sich die Muskeln in einer calciumfreien Lösung trotz erhaltener elektrischer Erregbarkeit nicht kontrahieren, beantworten sie nach Zusatz von Strontiumionen elektrische Reize mit Kontraktionen, deren Ausmaß von der Strontiumkonzentration abhängt.
- 2) Die Anstiegssteilheit ist der Strontiumkonzentration direkt proportional, ist aber um die Hälfte geringer als bei äquimolaren Calciumkonzentrationen.
- 3) Anstiegszeit und Erschlaffungszeit der Kontraktion nehmen bis zu einer Strontiumkonzentration von 2.4 mM zu, dann leicht ab, sind aber insgesamt gegenüber Calcium um etwa das Doppelte verlängert.
- 4) Die Verlängerung der Anstiegszeit bei verminderter Anstiegssteilheit bedingt eine Kontraktionskraft, die der bei äquimolaren Calciumkonzentrationen entspricht.
- 5) Werden Strontium- neben Calciumionen verwandt, kommt es nur bei niederen Calciumkonzentrationen zu einer additiven Wirkung der beiden Ionenarten. Die Wirkung hoher Calciumkonzentrationen läßt sich durch Zusatz von Strontiumionen nicht weiter steigern.
- 6) Bei auf 25° C erniedrigter Temperatur kommt es unter Strontium bei höheren Konzentrationen und einer Reizfrequenz von 1/sec zu einer Dauerkontraktion, die durch Abschalten des Reizes aufgehoben werden kann; bei 9.6 mM Strontium treten danach geringe Nachkontraktionen auf.

- 7) Die Beeinflussung der Aktionspotentialdauer und der Anstiegszeit der Kontraktion durch Strontium erfolgt weitgehend unabhängig voneinander. Gegenüber Calcium ist die Aktionspotentialdauer stark verlängert.

Daraus geht hervor, daß die physiologische Kopplungsfunktion des Calcium bei der Kontraktion des Herzmuskels durch Strontiumionen grundsätzlich übernommen werden kann. Verlängerung der Anstiegszeit und geringere Anstiegssteilheit deuten auf eine geringere spezifische Aktivität der Strontiumionen hin.

L i t e r a t u r

BIANCHI, C.P. and A.M. SHANES

Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity, and during potassium contracture.

J. gen. Physiol. 42, 803-815 (1959)

BENDALL, J.R.

Further observations on a factor (the "MARSH-Factor), effecting relaxations of ATP-shortened muscle-fibre models, and the effect of Ca^{++} and Mg^{++} on it.

J.Physiol. (London) 121, 232-254 (1953)

BENDALL, J.R.

Muscle relaxing factors.

Nature (London) 181, 1188-1190 (1958)

BOZLER, E.

Evidence for an ATP-Actomyosin-complex in relaxed muscle, and its response to Ca^{++} -ions.

Amer. J. Physiol. 168, 760-765 (1952)

CORABOEUF, E., P. GUILBAULT, D. BRETON et M. DUMONT

Action des ions strontium sur le coeur isolé de Rat et de Cobaye.

C. R. Soc. Biol. (Paris) 155, 1251-57 (1961)

FANBURG, B.

Calcium in the regulation of heart muscle contraction and relaxation.

Fed. Proc. 23, 922-925 (1964)

GARB, S.

The effects of Strontium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle.

J. Pharmacol. exp. Ther. 101, 322-326 (1950)

HASSELBACH, W.

Die Bindung von ADP, von anorganischem Phosphat und von Erdalkalien an die Strukturproteine des Muskels.

Biochim. biophys. Acta (Ast.) 25, 562-574 (1957)

HASSELBACH, W. und M. MAKINOSE

Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.

Biochim. Z. 33, 518-528 (1961)

HASSELBACH, W.

Relaxation and the sarcotubular calcium-pump.

Fed. Proc. 23, 226-929 (1964)

HONIG, C. R. and A. C. STAM

Relaxing systems of cardiac muscle.

Fed. Proc. 23, 926-929 (1964)

LANGER, G. A. and A. J. BRADY

Calcium Flux in the Mammalian Ventricular Myocardium.

J. Gen. Physiol. 46, 703-719 (1963)

LÜTTGAU, H. C. and R. NIEDERGERGKE

The antagonismus between Ca^{++} - and Na^{+} -ions on the frog-heart.

J. Physiol. (London) 143, 486-505 (1958)

MAKINOSE, M. and W. HASSELBACH

Die Abhängigkeit der Granawirkung von der Art des Actomyosin-Systems und GERGELEY's Co-Faktor.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 43, 239-248 (1960)

NEEDHAM, D. M.

Biochemistry of muscular action.

The structure and function of Muscle, Vol. II,
55-100 (1960); Academic Press New York and London
(edited by G. H. BOURNE)

NAGAI, T., M. MAKINOSE und W. HASSELBACH

Der physiologische Erschlaffungsfaktor und die
Muskelgrana.

Biochim. biophys. Acta (Amst.) 43, 223-238 (1960)

NAYLER, W. G. and P. F. EMERY

Effect of Strontium on cardiac contractility and
membran resting potential.

Amer. J. Physiol. 203, 844-848 (1962)

NIEDERGERGKE, R.

The rate of action of calcium-ions on the contraction
of the heart.

J. Physiol. (London) 138, 506-518 (1957)

NIEDERGERGKE, R. and E. J. HARRIS

Accumulation of calcium (or strontium) under conditions
of increasing contractility.

Nature (London) 179, 1068-69 (1957)

NIEDERGERGKE, R. and H. C. LÜTTGAU

Antagonismus between calcium and sodium ions.

Nature (London) 179, 1066-67 (1957)

PODOLSKY, R. J. and L. L. CONSTANTIN

Regulation by calcium of the contraction and
relaxation of muscle fibers.

Fed. Proc. 23, 933-939 (1964)

REITER, M.

Wirkung von Frequenz, Natriumentzug und Strophanthin
auf Kontraktionskraft und Alkaligehalt des Herzmuskels.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
227, 300-315 (1956)

REITER, M.

Die Entstehung von Nachkontraktionen unter Einwirkung
von Calcium und Digitalisglycosiden in Abhängigkeit
von der Reizfrequenz.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
242, 497-507 (1962)

REITER, M.

Die isometrische Kontraktion des Meerschweinchen-
Papillarmuskels in Abhängigkeit von der Calciumkon-
zentration und der Temperatur.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
245, 551-561 (1963)

RINGER, S. and H. SAINSBURY

Practitioner 31, 81-93 (1883)

WEBER, A., R. HERZ and J. REISS

Role of calcium in contraction and relaxation of
muscle.
Fed. Proc. 23, 896-900 (1964)

WILBRANDT, W. und H. KOLLER

Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des
Ionengleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 6, 208-221 (1948)

WINEGRAD, S. and A. M. SHANES

Calcium flux and contractility in Guinea Pig Atria.
J. gen. Physiol. 45, 371-394 (1962)

L e b e n s l a u f

Am 15. Mai 1938 wurde ich als Sohn des Fluglehrers Sepp Hartmann und seiner Ehefrau Mariele, geb. Glatt in Brannenburg-Degerndorf/Inn geboren. Mein Vater verunglückte noch vor meiner Geburt.

Ich besuchte 4 Jahre lang die Volksschule für Knaben in Neuburg/Donau und wurde im Herbst 1949 in die dortige Oberrealschule aufgenommen, auf der ich nicht ganz drei Schuljahre verblieb. Wegen der Wiederverheiratung meiner Mutter mit dem Konrektor Ernst Pieper trat ich 1951 in die Quarta des Neusprachlichen Gymnasiums zu Oberhausen-Sterkrade ein; an dieser Schule bestand ich 1958 das Abitur.

Ab dem Wintersemester 1958/59 studierte ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, während des klinischen Teils zwischendurch 2 Semester an der Universität Wien. Am 7. Aug. 1964 absolvierte ich das Ärztliche Staatsexamen an der Universität München.

Anschließend war ich als Pflichtassistent 4 Monate an der Chirurgischen Universitätsklinik in München tätig und arbeite seitdem im Johanniter-Krankenhaus zu Oberhausen-Sterkrade.

Mit den Arbeiten für die Dissertation hatte ich 1962 am Pharmakologischen Institut der Universität München begonnen.

Gesamtherstellung: **DIE REPROGRAFIE** · Karl Mayer KG.
Stuttgart N Friedrichstraße 41